

# Sobrevida a 5 años en relación al tipo histológico de cáncer de estómago.

Five years survival in relation to histological type of gastric cancer.

Diaz Placencia Juan\*, Tantalean Enrique\*\*, Guzman Carlos\*, Rodriguez Faviola\*\*\*, Villacorta Roxana, Calipuy William.

\*Médico Asistente del Servicio de Cirugía Oncológica. Departamento de Cirugía. Hospital Belén de Trujillo. Profesor Auxiliar de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

\*\*Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica. Departamento de Cirugía. Hospital Belén de Trujillo.

\*\*\*Médico Residente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar parámetros clínico-patológicos, quirúrgicos y datos de sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con cáncer de estómago sometidos a gastrectomía. **Material y métodos:** Es un estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Belén del 1º de enero de 1966 al 31 de diciembre de 1991. Fueron incluidos 69 pacientes con tipo histológico intestinal y 68 de tipo difuso. El estadio clínico se determinó según la clasificación TNM de la UICC. **Resultados:** El tipo histológico intestinal fue más frecuente que el difuso en los pacientes mayores de 40 años ( $p < 0.0001$ ), y en las neoplasias  $< 5$  cm. ( $p < 0.05$ ). No hubo diferencia significativa entre estos dos grupos de pacientes con respecto al sexo, masa abdominal palpable, localización significativa entre estos dos grupos de pacientes con respecto al sexo, masa abdominal palpable, localización principal del cáncer, tipo de neoplasia (precoz vs. avanzado), tipo de Borrmann, compromiso de la pared gástrica (T) y ganglionar regional (N), estadio clínico (UICC, 1987), tipo de gastrectomía, durabilidad, mortalidad operatoria y sobrevida actuarial a 5 años (tipo intestinal, 10% vs. tipo difuso, 10%) ( $p < 0.05$ ). **Conclusiones:** El cáncer difuso de estómago es más frecuente en los adultos jóvenes y en las neoplasias  $> 5$  cm. y la sobrevida de 5 años después de gastrectomía es similar a la del tipo intestinal. (*Rev Med Hered 1995; 6: 175-181*).

PALABRAS CLAVE: Cáncer de estómago, tipo histológico, sobrevida.

## SUMMARY

**Objective:** To compare clinical, pathological and surgical features as well as five year actuarial survival in patients with gastric cancer which underwent gastrectomy. **Material and methods:** This is a retrospective study performed at Belen Hospital from January 1, 1966 to December 31, 1991. Sixty nine patients with intestinal type of gastric cancer and 68 patients with diffuse type were included. **Results:** The intestinal type adenocarcinoma was more frequent than diffuse type in patients with more than 40 years of age ( $p < 0.0001$ ), and patients with size  $< 5$  cm carcinomas ( $p < 0.05$ ). There were no significant differences between this two group of carcinomas with regard to sex, abdominal mass, type of cancer (early vs advanced carcinoma), Borrmann's criteria, depth of invasion (T), nodal involvement (N), clinical stage (UICC, 1987), type of operation, curability, operative death and five year actuarial survival (intestinal type, 10% vs. diffuse type carcinoma, 10%). **Conclusions:** Diffuse gastric cancer is more frequent in young adults, in tumors more than 5 cm in size and its five year survival rate after gastric resection was similar as compared with patients with intestinal type gastric cancer. (*Rev Med Hered 1995; 6: 175-181*).

KEY WORDS: Gastric cancer, histological type, survival.

## INTRODUCCIÓN

Se ha considerado que el carcinoma gástrico implica dos enfermedades separadas (1). Ellas fueron originalmente caracterizadas en términos morfológicos por Jarve (2) y Lauren (3) de acuerdo de su cohesión celular. Cuando está presente, las células neoplásicas forman estructuras tubulares que semejan glándulas como muchos carcinomas intestinales, por lo que a estos tumores gástricos se les denominó de "tipo intestinal". La falta de cohesión celular resulta en células independiente que infiltran y engrosan la pared del estómago sin formar masas. Los tumores con estas características fueron denominados de "tipo difuso".

Avances recientes en la epidemiología del cáncer de estómago han tenido implicancias clínicas directas. En poblaciones de alto riesgo como Japón, Chile y Costa Rica (4) el tipo histológico predominante es el carcinoma "intestinal" o "expansivo" (5), el cual tiende a formar masas discretas (6), predomina en varones, gente de edad avanzada y tiene un relativo mejor pronóstico (7) y va precedido de metaplasia intestinal (8). En poblaciones de bajo riesgo como Estados Unidos y Europa (9), los tumores tienden a ser "difusos" o "infiltrantes", son frecuentes en mujeres, gente joven, tiende a tener un peor pronóstico y se originan en la mucosa gástrica propia.

Sin embargo, Farley et al (10) sostiene que la clasificación de Lauren es un factor de predicción poco fiable de la sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico precoz, encontrando tasas de sobrevida a 5 años de 63 y 79%, en los carcinomas intestinales y difusos respectivamente. Además Okada et al (11) refiere que la clasificación basada en rasgos histológicos del cáncer epitelial avanzado, no se correlaciona con el pronóstico y consideran que la diferencia en las

tasas de sobrevida entre ambos grupos parece depender más del estadio del cáncer o de la profundidad de invasión.

Para el cirujano, el tratamiento de un paciente individual con cáncer gástrico está basado en la evaluación preoperatorio de las variables de pronóstico, la extensión de la enfermedad, el conocimiento del resultado derivado del análisis de grandes grupos de pacientes, así como de la disponibilidad de datos de morbilidad y mortalidad (12). Si el paciente tiene un alto riesgo de recurrencia tumoral, puede ser requerido después de la operación una quimioterapia agresiva y un seguimiento más riguroso (13). Los objetivos del presente trabajo fueron determinar las características clínico-patológicas del cáncer intestinal y difuso de estómago y compara sus tasas de mortalidad quirúrgica y de sobrevida a 5 años en 137 pacientes sometidos a gastrectomía desde 1966 a 1991, en el hospital Belén de Trujillo, Perú.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Doscientos sesenta y seis pacientes con adenocarcinoma gástrico histológicamente demostrado fueron admitidos al Hospital de Belén, Trujillo, Perú entre el 1º de enero de 1966 y 31 de diciembre de 1991. Veinticinco de 276 pacientes fueron considerados inoperables por evidencia de metástasis a distancia o enfermedad terminal. Doscientos cincuenta y un pacientes fueron sometidos a laparotomía exploratoria y a 137 se les efectuó resección curativa o paliativa. La tasa de reseabilidad total fue 49.6%.

El presente estudio retrospectivo informa y analiza los resultados de los 137 pacientes sometidos a la resección gástrica. De estos pacientes, 69 (50.3%) tuvieron diagnóstico histopatológico de carcinoma "intestinal" y 68 (49.7%) fueron portadores de carcinoma "difuso", de acuerdo a la clasificación de Lauren y Jarvi (2,3). Se revisó la historia clínica de cada paciente y se obtuvieron datos demográficos, edad al momento del diagnóstico, tiempo de enfermedad, extensión de la enfermedad, hallazgos patológicos, tipo de cirugía, complicaciones operatorias y mortalidad. Para el estadiaje clínico se utilizó la clasificación TNM de la UICC (14).

Los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente por cirujanos asistentes del Servicio de Cirugía Oncológica de nuestro hospital, quienes efectuaron durante el período de estudio la denominación gastrectomía radical estándar. Las operaciones más ampliamente practicadas en nuestra institución han sido, la resección subtotal radical para tumores distales (lesiones antro-pilóricas), resección subtotal alta para lesiones gástricas medias más pequeñas, y gastrectomía total para los tumores gástricos proximales o en lesiones más grandes ubicadas en el tercio medio. Estas operaciones incluyeron resección del omento mayor y menor, remoción de los ganglios acompañantes de la arteria gástrica izquierda hasta su origen en el tronco celiaco. La gastrectomía total también incluyó esplenectomía y pancreatectomía distal. Para catalogar el tipo de resección gástrica, curativa o paliativa, se siguieron los criterios definidos por el Grupo de Estudio de Tumores Gastrointestinales (15). La mortalidad operatoria fue definida como aquella muerte que ocurrió en los 30 días después de la cirugía o durante la misma hospitalización.

Los decesos en el postoperatorio fueron considerados como pacientes muertos con enfermedad. Las piezas operatorias fueron estudiadas siempre por dos miembros del staff del Departamento de Patología de nuestra institución y las características patológicas examinadas incluyeron

tamaño, localización y forma macroscópica del tumor primario, tipo y grado histológico del tumor e invasión vascular y linfática. La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos y el número de ganglios comprometidos fueron cuidadosamente analizados. Los grupos ganglionares fueron marcados durante el curso de la operación, de tal manera que el patólogo pudo orientarse y remover cada grupo ganglionar para su disección subsecuente en búsqueda de ganglios individuales. Se consideraron los siguientes niveles: paracardial derecho, curvatura mayor y menor, supra e infrapilóricos, coronaria estomáquica; y adicionalmente cuando se efectuó gastrectomía total, se evaluaron los ganglios del hilo esplénico, de la arteria pancreática y paracardial izquierdo. Las piezas operatorias fueron estudiadas fijadas en la formalina al 10% y los ganglios linfáticos fueron encontrados por disección manual. Cada ganglio fue cortado en un nivel, a menos que fuera lo suficientemente grande para garantizar más sesiones. El material patológico fue reevaluado para confirmar el diagnóstico y el estadio tumoral, por un patólogo que desconocía los hallazgos quirúrgicos, historia clínica o sobrevida.

El estado del seguimiento fue cerciorado y obtenido por los autores, de los pacientes, familiares de los pacientes, cirujanos, fichas clínicas hospitalarias y del Registro de Defunciones del Consejo Provincial de Trujillo. De los 137 pacientes, 113 habían fallecido, 24 estaban vivos sin evidencia de enfermedad y no hubo perdido de vista en el seguimiento hasta el 31 de diciembre de 1992 (período de seguimiento mínimo de un año), lo cual proporciona confianza en que las conclusiones representan a resultados clínicos fidedignos.

#### *Análisis estadístico.*

Las diferencias estadísticas entre los grupos histológicos fueron determinadas por el test de chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron menores de 5, usando el paquete estadístico Epiinfo. Un valor  $p < 0.05$ , fue considerado estadísticamente significativo. Todo los valores p reportados son de dos colas. Los datos de sobrevida fueron analizados usando el método de las tablas de vida de Kaplan – Meier (16). Las comparaciones entre los dos grupos histológicos fueron hechas entre las curvas de sobrevida calculada a los 5 años utilizando el test de Long – Rank (16).

## **RESULTADOS**

### *Comparación de hallazgos clínicos – patológicos.*

Las características clínico – patológicas de 69 pacientes con cáncer de estómago de tipo "intestinal" y 68 pacientes con cáncer de estómago de tipo "difuso" quienes fueron sometidos a resección gástrica, fueron comparadas ([Tabla N° 1a](#) y [Tabla N° 1b](#)). El tiempo medio de enfermedad a la admisión hospitalaria, fue de 15.6 y 14.3 meses, en los tipos "intestinal" y

"difuso", respectivamente. Existieron diferencias significativas con respecto a la edad y al tamaño del tumor entre los dos grupos histológicos. El tipo histológico "intestinal" fue mas frecuente que el "difuso" en los pacientes mayores de 40 años ( $p < 0.0001$ ), y en las neoplasias de menos de 5 cm. ( $p < 0.05$ ). No hubo diferencia significativa entre estos dos grupos de pacientes con respecto al sexo, masa abdominal palpable, localización principal del cáncer, tipo de neoplasia (precoz vs. avanzado), tipo de Bormann, compromiso de la pared gástrica (T) y ganglionar regional (N) y estadio clínico (UICC, 1987).

**Tabla N°1a. Comparación clínico-patológica entre cáncer de estómago resecable con tipo diferenciado e indiferenciado.**

VARIABLE	TIPO HISTOLOGICO		P
	INTESTINAL n = 69 (%)	DIFUSO n = 68 (%)	
<b>Edad (años)</b>			
≤ 40	2 (10.5)	17 (56.8)	< 0.0001
> 40	67 (89.5)	51 (43.2)	
<b>Sexo</b>			
Masculino	40 (58.0)	39 (57.4)	NS
Femenino	29 (42.0)	29 (42.6)	
<b>Masa Abdominal Palpable</b>			
Presente	23 (33.3)	18 (31.0)	NS
Ausente	46 (66.7)	50 (73.5)	
<b>Localización del tumor</b>			
Superior (C)	2 (2.9)		
Medio (M)	9 (13.0)	13 (19.1)	NS
Inferior (A)	58 (84.1)	55 (80.9)	
<b>Tamaño del tumor (cm)</b>			
≤ 5	38 (55.1)	25 (36.8)	< 0.05
> 5	31 (44.9)	43 (63.2)	

**Tabla N°1b. Comparación clínico-patológica entre cáncer de estómago resecable con tipo diferenciado e indiferenciado.**

VARIABLE	TIPO HISTOLOGICO		P
	INTESTINAL n = 69 (%)	DIFUSO n = 68 (%)	
<b>Tipo de cáncer</b>			NS
Precoz	-	2 (03.0)	
Avanzado	69 (100.0)	66 (97.0)	
<b>Borrmann</b>			NS
I	6 (08.7)	6 (09.1)	
II	10 (14.5)	12 (18.2)	
III	48 (69.6)	40 (60.6)	
IV	5 (07.2)	8 (12.1)	
<b>Tumor Primario *</b>			NS
T1	1 (01.4)	2 (03.0)	
T2	12 (17.4)	14 (20.6)	
T3	46 (66.7)	43 (63.2)	
T4	10 (14.5)	9 (13.2)	
<b>Compromiso ganglionar</b>			NS
Presente	48 (69.6)	48 (70.6)	
Ausente	21 (30.4)	20 (29.4)	
<b>Estadio clínico *</b>			NS
I	13 (18.9)	12 (17.6)	
II	7 (10.1)	4 (05.9)	
III	37 (53.6)	36 (58.9)	
IV	12 (17.4)	16 (23.5)	

\* Clasificación clínica UICC (1987).

### *Tratamiento quirúrgico y sobrevida*

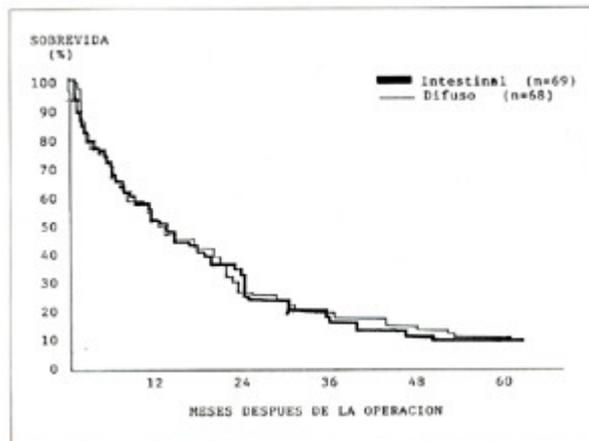
En 5.8% de los pacientes, se realizó gastrectomía total y en 50.4% una resección no curativa fue efectuada. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes portadores de cáncer "intestinal" y "difuso" con respecto al tipo de gastrectomía (total vs. subtotal), tipo de resección (curativa vs. paliativa) y mortalidad operatoria ([Tabla N°2](#)).

**Tabla N°2. Análisis comparativo del tratamiento quirúrgico según tipo histológico de cáncer de estómago.**

	TIPO HISTOLOGICO		P*
	INTESTINAL n = 69 (%)	DIFUSO n = 68 (%)	
<b>TIPO DE GASTRECTOMIA</b>			
Total	3 (04.3)	5 (07.4)	NS
Subtotal	66 (95.7)	63 (92.6)	
<b>TIPO DE RESECCION</b>			
Curativa	32 (46.4)	36 (53.0)	NS
Paliativa	37 (53.6)	32 (47.0)	
<b>MORTALIDAD OPERATORIA</b>			
Presente	9 (13.0)	9 (13.2)	NS
Ausente	60 (87.0)	59 (86.8)	

\* Chi cuadrado o Prueba exacta de Fisher.  
NS: No significativo.

Las curvas de supervivencia post-operatoria, son ilustradas en la [figura N°1](#). El análisis univariado, no mostró diferencia estadísticamente significativa entre tasas de supervivencia a 5 años de los pacientes con cáncer "intestinal" (10%) y los portadores de tipo difuso (10%).



## DISCUSION

En Trujillo, el cáncer gástrico ocupa el primer lugar en incidencia en varones y el tercer lugar en mujeres, con una tasa de incidencia ajustada a la población mundial estándar de 28.9 y 26.4 x 100,000 habitantes, respectivamente, cifras que no permiten considerar a nuestra población como de alto riesgo para esta neoplasia (17).

En nuestra serie constituida por los casos resecables, la frecuencia del carcinoma gástrico de tipo "intestinal" fue similar a la del tipo "difuso" y estaría en relación con la baja incidencia del tipo "intestinal" en nuestra zona, variante epidémica de Lauren, típicamente más frecuente en áreas de alto riesgo (4,5,7,18).

Dado que el carcinoma gástrico es una enfermedad heterogénea (19), la infección por *H. pylori* jugaría un rol importante en el modelo de carcinogénesis gástrica de Correa en la secuencia

gastritis crónica superficial-metaplasia displasia-carcinoma intestinal (5,20). Algunos autores (21,22) encuentra una alta prevalencia de esta bacteria en el Perú, lo cual anticiparía una alta incidencia de cáncer gástrico de tipo "intestinal" en nuestra población. De otro lado, dado que muchos otros factores están involucrados en las carcinogénesis, se esperaría que no todas las áreas de alta prevalencia de *H. pylory*, tengan una alta tasa de cáncer gástrico (20), como la soportan algunos estudios epidemiológicos realizados en China (23) y Gran Bretaña (24).

El cáncer de tipo "difuso" suele no estar circunscrito, la mayoría de las células son redondas, pequeñas, con poca cohesión entre ellas, muchas contienen moco y muestras de típico anillo de sello, son pobremente diferenciadas, suelen infiltrar en forma difusa la pared, no hay preponderancia en hombres, suele verse en pacientes relativamente jóvenes y su pronóstico es relativamente peor (25). Además el cáncer de tipo "difuso" es epidemiológicamente distinto; tiene una incidencia relativamente constante en diferentes países y una relación incierta con la gastritis y el metaplasma intestinal (26). En nuestro estudio, la presentación del tipo "difuso" en la mayoría de la gente joven con cáncer gástrico concuerda con la de otros informes realizados en áreas de bajo riesgo (9,10); sin embargo se pudo apreciar una mayor frecuencia en varones, en ambos tipos histológicos. Algunos sostienen que en el carcinoma difuso intervienen factores hereditarios (27). Los genes específicos que confieren una predisposición hereditaria para el cáncer gástrico todavía no han sido identificados y los mecanismos moleculares que promueve la transformación maligna inducidas por el medio ambiente intraluminal (tales como dieta e infección por *H. pilory*) son desconocidos (28). No obstante avances importantes en la biología molecular del cáncer gástrico están siendo realizados. El K-Sam Encogen, un gen receptor del factor de crecimiento fibroblástico básico, están amplificados en muchos carcinomas difusos indiferenciados pero no en las formas intestinales bien diferenciadas; diferencias que proporcionarían sustento a la diferente patogénesis de estas dos formas histopatológicas de adenocarcinoma gástrico (29).

En el presente trabajo de todos los parámetros estudiados, excepto edad y tamaño tumoral, se apreció que los carcinomas "intestinal" y "difuso" formaron grupos homogéneos similares en frecuencia con respecto a sexo, masa palpable abdominal, tipo de cáncer, tipo de Bormann, estadio clínico, tipo de gastrectomía, tipo de resección y mortalidad operatoria. Con estos antecedentes, en nuestra experiencia las tasas de sobrevida a 5 años en ambos tipos histológicos fueron similares, sugiriendo que el tipo histológico no constituye un factor pronóstico de sobrevida a largo plazo, hallazgos que concuerdan con otros estudios realizados tanto en áreas de alto (11,30) como de bajo riesgo para cáncer gástrico (10,31), los cuales no han demostrado que la clasificación de Lauren sea un factor independiente en el análisis de la sobrevida.

Algunos autores (32,33) encuentran que las clasificaciones histológicas son indicadores pronósticos menos prominentes que las clasificaciones patológicas groseras en cáncer de estómago avanzado. Haraguchi et al (34) encuentran una relación inversa entre la extensión de la invasión serosa del carcinoma y el tiempo de sobrevida post-operatorio, tanto en el tipo expansivo como en el difuso. Sánchez (7), informa una sobrevida mayor de 5 años en el tipo "intestinal", de 18% comparada con el 8% en el tipo "difuso" de cáncer de estómago; sin embargo en su serie de 403 casos, el 34% fueron perdidos de vista del seguimiento post-operatorio.

En la actualidad se considera el estadio tumoral (35), a las metástasis ganglionar linfática (36) y a la profundidad de invasión tumoral (37) como los principales factores pronósticos después que

se intenta una resección para cáncer gástrico. Boku et al (38) también encuentran que a mayor agregado total de invasión serosa y metástasis ganglionar linfática, menor la sobrevivida a 5 años. Además de tipificar el tipo de cáncer gástrico, la clasificación de Lauren sería útil en identificar a las poblaciones como de alto o bajo riesgo para cáncer de estómago. Pero de acuerdo con nuestra experiencia y con la de otros autores, el tipo histológico no constituye un factor pronóstico que tenga impacto en los resultados finales a largo plazo. Se hace necesario identificar con prontitud a otros factores clínicos, patológicos y moleculares de importancia pronóstica, cuya comprensión conduzcan a métodos de tratamiento más dirigidos y eficaces.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Correa P. Clinical implications of recent developments in gastric cancer pathology and Epidemiology. *Seminars in Oncology* 1985; XII: 2-10.
2. Jarvi O, Lauren P. On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. *Acta Pathol Microbiol Scan* 1951; 29: 26-44.
3. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: An attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scan* 1965; 64: 31-49.
4. Sigarán MF, Con-Wong GR, Miranda J, Sancho J, Aguilar M. Cáncer gástrico temprano en Costa Rica. Experiencia en 14 años en el Hospital México. *Gastroenterología y Hepatología* 1922; 15: 23-7.
5. Correa P, Cuello CR, Duke E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian Migrants. *JNCI* 1970; 44: 297-302.
6. Ming SC. Gastric Carcinoma. A Pathobiologic classification. *Cancer* 1977; 39: 2475-85.
7. Sánchez – Lihón J. Los dos principales tipos histológicos de carcinoma gástrico. *Acta Cancerológica* 1988; XIX: 7-11.
8. Ming SG, Goldman H, Freidman DG. Intestinal metaplasia and election microscopic study. *Cancer* 1967; 20: 1418-29.
9. Cady B, Rossi RL, Silverman ML, Piccioni W, Heck TA. Gastric adenocarcinoma. A disease in transition. *Arch Surg* 1989; 124: 303-8.
10. Farley DR, Donohue JH, Nagorney DM, Carpenter HA, Katzmann JA, Ilstrup DM. Cáncer gástrico en fase inicial. *Br J Surg* 1992; 79: 539-42.
11. Okada J, Kojima S, Murakami M, et al. Human gastric carcinoma: Prognosis in relation to macroscopic and microscopic features of the primary tumor. *JNCI* 1983; 71: 275-9.
12. Kampschoer GH, Maruyama K, Van de Velde CJ, Sasako M, Kinoshita T, Okabayashi K. Computer analysis in making preoperative decisions: A rational approach to lymph node

dissection in gastric cancer patients. Br J Surg 1989; 76: 905-7.

13.Oka M, Yoshino S, Hazama S, Shimoda K, Susuki M, Susuki T. Prognostic significance of regional lymph node reaction after curative resection of advanced gastric cancer.Br J Surg 1992; 79: 1091-4.

14.International Union against cancer. Stomach. TNM Classification of Malignant Tumours. P Hermanek and LH Sabin. 1987; 43-6.

15.Gastrointestinal Tumor Study Group. Douglas HO, Stablein DM, Bruckner HW, et al. Controlled trial of adjuvant Chemotherapy following curative resection for gastric cancer. Cancer 1982; 49: 1116.

16.Mattheus E, Forewell T. Estadística Médica: Aplicación e Interpretación. 2º ed. Barcelona – Salvat. 1990; 71-91.

17.Albujar P. Cancer incidence in five continents. Vol VI Lyo: IARC. Scientific Publicatures. N°120, 1992; 226-9.

18.Kubo T. Histologic appearance of gastric carcinoma in high and low mortality countries. Comparision between Kyushu, Japan and Minnesota, USA. Cancer 1971; 28: 726-34.

19.Antonioli DA. Gastric carcinoma and its precursors. In: Goldman H, Appelman HD, Kaufman N (eds): Gastrointestinal Pathology. Baltimore, MD, Williams & Wilkins. 1990; 144-80.

20.Wall JI. Gastric and its relation to gastric carcinogenesis. Seminars in Diagnostic Pathology 1991; 8: 137-48.

21.León - Barúa R, Recavarren - Arce R, Gilman RH, Berendson R. Can eradication of Helicobacter Pylori prevent gastric cancer?. Drugs 1993; 46: 341-6.

22.Recavarren – Arce S, León – Barúa R, Cok J, Beredson R, Gilman RH, Ramírez Ramos A, Rodríguez C, Spira WM. *Helicobacter pylori* and progressive gastric pathology that predisposes to gastric cancer. Scand J Gastroenterol 1991; 26 (Suppl 181): 51-7.

23.Foreman D, Sitas F, Newell D, et al. Geographic association of H. pylori antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. Int J Cancer 1990; 46: 608-11.

24.Hill MJ. H pylori carriage in patients with intestinal metaplasia and in endoscopical – proven normal controls. Rev Esp Enferm Apar Dig 1990; 78(suppl 1): 83.

25.Jaramillo – Antillón J. Cáncer gástrico (I). Tribuna Médica 1992; 86: 129-44.

26.Sano T, Koboro O, Kuroki S, Nagawa H, Muto T. Effect of experimental hypocholorydria on the canine stomach. Jpn J Cancer Res 1993; 84: 495-500.

27.Lethola J. Family Study of gastric carcinoma with special reference to histological types. Scand J Gastroenterol Suppl 1978; 13: 1-54.

28.Thompson GB, Van Heerden JA, Sarr MG. Adenocarcinoma of the stomach: Are we making

progress?. The Lancet 1993; 342: 713-8.

29.Wright PA, Williams GT. Molecular biology and gastric carcinoma. Gut 1993; 34: 145-7.

30.Shimoyama S, Kaminishi M, Joujima Y, Oohara T, Hamada Ch, Teshigawara W. Lymph node involvement correlation with survival in advanced gastric carcinoma: Univariate and multivariate analyses. J Surg Oncol 1994; 57: 164-70.

31.Volpe CM, Koo J, Miloro SM, Driscoll DL, Nava HR, Douglas Jr HO. The effect of extended lymphadenectomy on survival in patients with gastric adenocarcinoma. J Am Coll Surg 1995; 181: 56-64.

32.McNeer G, Lawrence W Jr, Ashley Ab, et al. End results in the treatment of gastric cancer. Surgery 1958; 43: 879-96.

33.Lavin PT, Bruckner HW, Plaxe SC. Studies in prognostic factors relatin to chemotherapy for advanced gastric cancer. Cancer 1988; 50: 2016-23.

34.Haraguchi M, Watanabe A, Kakeji Y, et al. Prognostic significance of serosal invasion in carcinoma of the stomach. Surg Gynecol Obst 1991; 172: 29-32.

35.Kockerling F, Reck T, Gall FP. Extended gastrectomy: Who benefits?. World J Surg 1995; 19: 541-5.

36.Roder JD, Bonen Kamp JJ, Craven J, et al. Lymphadenectomy for gastric cancer in clinical trials: Update. World J Surg 1995; 19: 546-53.

37.Tominaga K, Koyama Y, Sasagawa M, Yamaguchi E, Yoshinari M, Nagai M. A follow-up study of resected stomach cancer patients with special emphasis on the incidence of second primary cancers. Jpn J Clin Oncol 1993; 23: 331-5.

38.Boku T, Nakame Y, Minoura T, et al. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. J Surg 1990; 77: 436-9.

### **Correspondencia:**

Dr. Juan Díaz Plasencia

Hospital Belén - Bolívar N° 350

Trujillo-Perú.

Apartado 921.

Fax 51-044-244261.